



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*C07D 285/135* (2006.01)  
*A61K 31/433* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2008100347/04, 09.01.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.01.2008

(45) Опубликовано: 20.08.2009 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: Пулина Н.А. и др. Фармация, 2007, №5, с.  
35-37. Катаев С.С. и др.  
Химико-фармацевтический журнал, 2004,  
т.38, №3, с.16-18. RU 2180657 C1, 20.03.2002.

Адрес для переписки:  
614990, г.Пермь, ГСП-277, Ленина, 48, ГОУ  
ВПО ПГФА Росздрава, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Пулина Наталья Алексеевна (RU),  
Юшков Владимир Викторович (RU),  
Мокин Павел Александрович (RU),  
Залесов Владимир Васильевич (RU),  
Яценко Константин Вячеславович (RU)

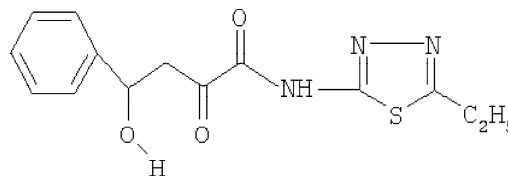
(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное  
учреждение высшего профессионального  
образования "Пермская государственная  
фармацевтическая академия Федерального  
агентства по здравоохранению и  
социальному развитию" (ГОУ ВПО ПГФА  
Росздрава) (RU)

(54) N-[2-(5-ЭТИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛИЛ)]АМИД  
2-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-2-ОКСОЭТАНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к  
N-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амиду  
2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты,  
обладающему противовоспалительной и  
анальгетической активностью, формулы:



Соединение обладает низкой  
токсичностью. 1 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*C07D 285/135* (2006.01)  
*A61K 31/433* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2008100347/04, 09.01.2008

(24) Effective date for property rights:  
09.01.2008

(45) Date of publication: 20.08.2009 Bull. 23

Mail address:

614990, g.Perm', GSP-277, Lenina, 48, GOU VPO  
PGFA Roszdrava, patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

Pulina Natal'ja Alekseevna (RU),  
Jushkov Vladimir Viktorovich (RU),  
Mokin Pavel Aleksandrovich (RU),  
Zalesov Vladimir Vasil'evich (RU),  
Jatsenko Konstantin Vjacheslavovich (RU)

(73) Proprietor(s):

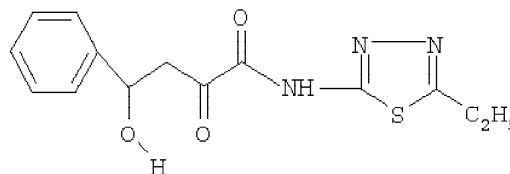
Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
"Permskaja gosudarstvennaja farmatsevticheskaja  
akademija Federal'nogo agentstva po  
zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiju" (GOU  
VPO PGFA Roszdrava) (RU)

(54) N-[2-(5-ETHYL-1,3,4-THIADIAZOLYL)]AMIDE OF 2-(2-HYDROXYPHENYL)-2-OXOETHANE ACID, POSSESSING ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

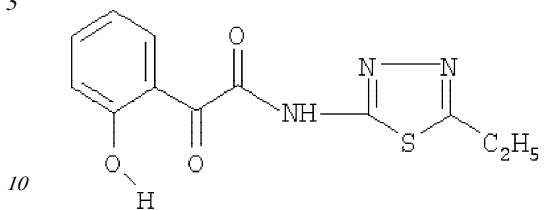
SUBSTANCE: claimed invention relates to N-[2-(5-ethyl-1,3,4-thiadiazolyl)]amide of 2-(2-hydroxyphenyl)-2-oxoethane acid, which has anti-inflammatory and analgesic activity, of formula:



EFFECT: compound has low toxicity.  
1 tbl

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса N-гетериламидов 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты, а именно к N-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амиду 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты (1) формулы

5



10

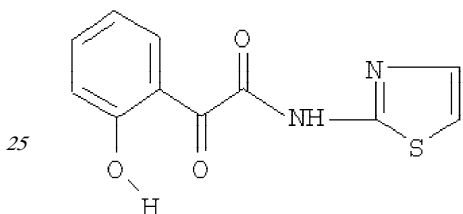
1

обладающего противовоспалительной и анальгетической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного

15 противовоспалительного и анальгетического средства. Ближайшим аналогом по структуре и действию заявляемому соединению является N-(2-тиазилил)амид 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты [Пулина Н.А., Юшков В.В., Залесов В.В., Мокин П.А., Одегова Т.Ф., Сыропятов Б.Я., Яценко К.В. Поиск биологически

20 активных соединений среди производных о-гидроксифенилглиоксалевого кислоты // Фармация. - 2007. - №5. - С.35-37] формулы

20



25

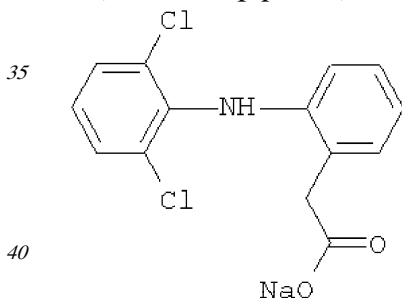
2

Структурный аналог 2 обладает слабым противовоспалительным и

30 анальгетическим действием, недостаточным для практического здравоохранения.

Эталоном сравнения выбрана натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты (диклофенак) (3) формулы

35



40

3

который широко применяется в лечебной практике и является аналогом по

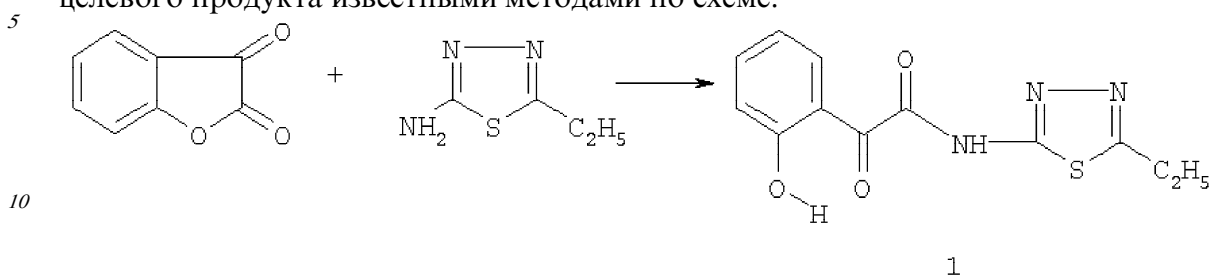
45 действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - С.170].

Задачей изобретения является поиск в ряду N-гетериламидов 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты веществ с выраженной

50 противовоспалительной и анальгетической активностью и низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением N-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амида 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты (1), обладающего противовоспалительной и анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием 2,3-дигидробензо[b]фуран-2,3-диона с 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазолом в среде безводного хлороформа при комнатной температуре с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1 получения соединения 1. К раствору 1.48 г (0.01 моль) 2,3-дигидробензо[b]фуран-2,3-диона в 30 мл безводного хлороформа прибавляют суспензию 1.29 г (0.01 моль) 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазола в 25 мл того же растворителя и перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. Выход 2.08 г (75%). Т.пл. 172-173°C. Найдено, %: С 52.12; Н 4.09; N 15.18. С<sub>12</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 51.98; Н 4.00; N 15.15.

ИК спектр (Specord M80, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 3205 (NHCO), 1695 (CONH), 1640, 1610, 1580 (C<sup>2</sup>=O, C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Bruker DRX 500, ДМСО-d<sub>6</sub>, ГМДС, δ, м.д.): 1.31 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.4 Гц), 2.97 к (2H, CH<sub>2</sub>, J 7.4 Гц), 6.81-7.67 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10.74 с (1H, NH), 12.85 уш.с (1H, OH).

Полученное соединение 1 представляет собой светло-желтое кристаллическое вещество, растворимое в толуоле, диметилсульфоксиде, нерастворимое в воде и алканах.

Противовоспалительная активность изучена в опытах на 30 белых беспородных крысах обоего пола массой 220-260 г. Соединение 1 вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за час до моделирования острого каррагенинового воспаления. Каррагениновый отек вызывали субплантарной инъекцией 0.1 мл 1% раствора флогогена в заднюю лапу крысы. О противовоспалительной активности судили по изменению выраженности воспаления в динамике, которое регистрировали онкометрически через 1, 3 и 5 часов после моделирования воспаления [Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ, фармакологический комитет МЗ СССР, протокол №22 от 11 ноября 1982. - Москва, 1982]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Препаратом сравнения служил диклофенак в дозе 10 мг/кг. Результаты обработаны статистически с помощью программы Excel 2003 и представлены в таблице.

Анальгетическая активность соединения 1 изучена на 12 белых мышах самцах массой 20-25 г по методу термического раздражения [Н.Б.Эдди, Д.Леймбах // Фармакология и токсикология. - 1960. - №4. - С.311-315]. Исследуемое соединение 1 вводили в дозе 50 мг/кг перорально в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 1 час до помещения животных на горячую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания мышей на пластинке до наступления оборонительного рефлекса - облизывания лапок. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Препаратом сравнения служил диклофенак в дозе 10 мг/кг. Результаты обработаны статистически с помощью программы Excel 2003 и представлены в таблице.

Острую токсичность ( $LD_{50}$ ) заявляемого соединения 1 определяли на 24 белых беспородных мышах обоего пола массой 18-22 г при внутрибрюшинном пути введения в виде взвеси в 2% крахмальном растворе по экспресс-методу В.Б. Прозоровского [Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.И. // Фармакология и токсикология. - 1978. - №4. - С.497-502]. Установлено, что  $LD_{50}$  соединения 1 составляет 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов, соединение 1 относится к классу практически нетоксичных веществ [Измеров И.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов. - М.: Медицина, 1977. - С.196-197]. Оно в 20 раз менее токсично, чем диклофенак.

Противовоспалительная, анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1							Таблица
Соединение	Доза, мг/кг	$LD_{50}$ мг/кг	% торможения каррагенинового отека			Латентный период оборонительного рефлекса, с	
			1 час	3 часа	5 часов		
Контроль	-	-	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	10,0±0,5	
1	50	1500	69,0 ± 0,3 <sup>***1</sup> <sub>****2</sub>	52,4 ± 3,8 <sup>***1</sup> <sub>*2</sub>	54,5 ± 2,5 <sup>***1</sup>	25,0 ± 1,7 <sup>***1</sup>	
Диклофенак	10	74	22,0 ± 7,4	56,0 ± 7,3 <sup>***1</sup>	63,0 ± 1,5 <sup>*1</sup>	26,2 ± 0,6 <sup>***1</sup>	

\*=p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p<0,001  
1 - по сравнению с контролем; 2 - по сравнению с диклофенаком.

Как видно из таблицы, соединение 1 проявило выраженную противовоспалительную активность в течение всего периода наблюдения, а на пике воспаления оно практически не уступает диклофенаку. Кроме того, соединение 1 показало значительную анальгетическую активность на уровне эталона сравнения. Необходимо отметить, что эффективная доза диклофенака составляет 0,14 от его  $LD_{50}$ , а у заявляемого соединения - 0,03 от его  $LD_{50}$ , что свидетельствует об определенных преимуществах соединения 1 перед диклофенаком в плане его безопасности и эффективности.

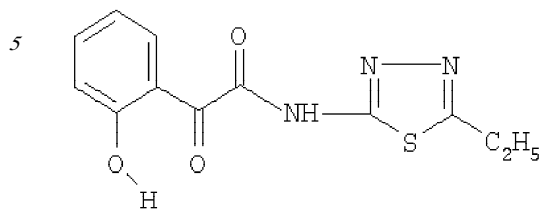
Таким образом, N-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амид 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты (1) более эффективен и менее токсичен в сравнении с диклофенаком, что делает возможным использование его для создания новых лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительной и анальгетической активностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Пулина Н.А., Юшков В.В., Залесов В.В., Мокин П.А., Одегова Т.Ф., Сыропятов Б.Я., Яценко К.В. Поиск биологически активных соединений среди производных о-гидроксифенилглиоксалево́й кислоты // Фармация. - 2007. - №5. - С.35-37.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - С.170.
- Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ, Фармакологический комитет МЗ СССР, протокол №22 от 11 ноября 1982. - Москва, 1982.
- Н.Б.Эдди, Д.Леймбах // Фармакология и токсикология. - 1960. - №4. - С.311-315.
- Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.И. // Фармакология и токсикология. - 1978. - №4. - С.497-502.
- Измеров И.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К., Параметры токсикометрии промышленных ядов. - М.: Медицина, 1977. - С.196-197.

## Формула изобретения

N-[2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)]амид 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоэтановой кислоты  
формулы:



1

обладающий противовоспалительной и анальгетической активностью.

15

20

25

30

35

40

45

50